

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1



FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin D'étude En Vue De L'obtention

Du Diplôme De Docteur En Pharmacie

**ETUDE DE LA STABILITE PHYSICO-CHIMIQUE D'UNE PREPARATION
MAGISTRALE LIQUIDE ORALE A VISEE PEDIATRIQUE :**

OMEPRazole EN SUSPENSION A 2mg/ml

Soutenu le : 19/09/2022

Présenté et soutenu par :

- SLAMANI Wissem
- SELAMI Hossine
- MESSALI Hana
- MEZIANI Kamilia

Encadrant : Dr. ABDERRAHIM AFAF

Maître assistante hospitalo-universitaire
en pharmacie galénique

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr. CHIKH ABDELHAMID Maître assistant hospitalo-universitaire
en pharmacie galénique

Examineurs :

- Dr. ZOUAI FOUED Maître de conférences classe A
- Dr. KHABABA ACHOUAK Maître assistante hospitalo-universitaire en chimie minérale

Année Universitaire 2021/2022

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	XVII
Liste des tableaux	XX
LISTE DES FIGURES	XXI
INTRODUCTION	1
SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE.....	5
Chapitre I : CARACTÉRISTIQUES DE L'OMÉPRAZOLE.....	6
I.1 Propriétés physicochimiques	7
I.1.1 Structure chimique.....	7
I.1.2. Produits de dégradation.....	9
I.1.3. Conditions de conservation et stabilité	10
1. Conditions de conservation.....	10
2. Stabilité.....	10
I.2. Propriétés pharmacocinétiques	11
I.2.1 Absorption et distribution	11
I.2.2. Métabolisme et Excrétion	11
I.3 Propriétés pharmacodynamiques.....	12
I.3.1. Mécanisme d'action	12
I.3.2. Effet sur la sécrétion acide gastrique	14
I.4 Les différentes présentations	14
I.5. Les indications	15
I.6. Les contre-indications	15
I.7. Usages de l'oméprazole hors AMM.....	16
I.8. Effets indésirables	16
I.9. Interactions médicamenteuses.....	17
CHAPITRE II :LES PRÉPARATIONS MAGISTRALES.....	18
II.1. Les notions de base	19
II.1.1. Préparation magistrale	19
II.1.2. Préparation hospitalière	20
II.1.3. Préparation officinale.....	20
II.1.4. Préparation officinale divisée.....	20
II.1.5. Préparations en officine (limites réglementaires).....	20

II.2. Catégories des préparations magistrales non stériles	21
II.2.1. Description.....	21
II.2.2. Ingrédients.....	21
II.2.3. Les différentes catégories	21
II.3. Responsabilité des préparations magistrales	22
II.4. Bonnes pratiques de préparation.....	22
II.4.1. Conditions requises pour les préparations magistrales non stériles.....	23
II.4.1.1. Locaux et matériel	23
II.4.1.2. Personnel	24
II.4.1.3. Matières premières.....	25
II.4.1.4. Préparation.....	27
II.4.1.5. Conditionnement	28
II.4.1.6. Contrôles	29
II.4.1.7. Etiquetage	32
II.5. Préparation proprement dite	32
II.5.1. Opérations préliminaires	32
II.5.1.1. Pesée.....	32
II.5.1.2. Mesure des volumes.....	32
II.5.1.3. Mélange des composants.....	33
II.5.1.4. Dissolution.....	33
II.5.1.5. Filtration	34
II.5.2. Mise en forme galénique.....	35
II.5.2.1. Sirops	35
II.5.2.2. Gélules	36
II.5.2.3. Pommades	36
II.5.2.4. Crèmes	37
II.5.2.5. Suspensions	38
II.6. Registre des préparations	38
II.7. Stabilité des préparations magistrales	39
II.7.1. Stabilité physique des formulations liquides extemporanées.....	40
☐ Risque de précipitation.....	40
☐ Risque de sorption	40
☐ Risque de relargage.....	40

II.7.2. Stabilité chimique des formulations liquides extemporanées	41
II.7.3. Stabilité microbiologique des formulations liquides extemporanées	41
II.8 Durée de validité et date limite d'utilisation des préparations magistrales	42
II.9. Particularités des préparations magistrales orales liquides à usage pédiatrique	44
CHAPITRE III : FORME GALÉNIQUE SUSPENSION	46
III.1. Définition d'une suspension.....	48
III.2. Qualités requises.....	48
III.3. Applications pharmaceutiques.....	48
III.4. Avantages et inconvénients.....	49
III.4.1. Avantages	49
III.4.2. Inconvénients	50
III.5. Facteurs intervenant sur la stabilité des suspensions	50
III.5.1. Mouillabilité.....	50
III.5.2. La sédimentation des particules	52
Vitesse de sédimentation : Elle est régie par la loi de stockes.....	52
Structure de sédiment	53
III.5.3. La croissance des cristaux.....	55
III.6. Méthodes de formulation des suspensions	57
II.6.1. Formulation par floculation contrôlée des particules (méthode de martin)	57
A/ Floculation par les électrolytes.....	57
B/Floculation par les tensioactifs	58
C/ Floculation par les polymères.....	59
II.6.2. Formulation fondée sur des considérations rhéologiques (Méthode de SAMYN).....	59
III.7. Préparation des suspensions	60
a. Voie chimique.....	60
b. Voie physique	60
III.8. Conditionnement et étiquetage.....	61
III.9. Essais des suspensions	62
CHAPITRE IV : ÉTUDES DE STABILITÉS D'UN MÉDICAMENT.....	62
IV.1. Définitions	63
IV.1.1. La stabilité d'un médicament	63
IV.1.1.1 Selon l'ICH (International Conférence on Harmonisation)	63
IV.1.1.2. Selon la Pharmacopée Européenne.....	63

IV.1.2. La date de péremption.....	63
IV.2. Objectifs des études de stabilité	64
IV.2.1. Objectifs des études sur la substance active	64
IV.2.2. Objectifs des études sur le produit fini.....	64
IV.3. Conditions pour lesquelles des études de stabilité sont exigées	65
IV.3.1. En amont de la commercialisation	65
IV.3.2. En aval de la commercialisation	65
IV.4. Mise en place et évolution des différentes réglementations.....	66
IV.4.1. Le thème ICH Q1.....	66
IV.4.2. Le guide de stabilité de l'OMS.....	68
IV.4.3. Lignes directrices régionales et nationales sur la stabilité.....	69
IV.4.4. Réglementation de la stabilité en Algérie.....	71
IV.5. Types de stabilité d'un médicament	71
IV.6. Facteurs d'instabilité des médicaments	73
a. Les facteurs extrinsèques	73
b. Les facteurs intrinsèques.....	75
IV.7. Conception de l'étude de stabilité d'un produit médicamenteux.....	76
IV.7.1. Types d'études de stabilité	77
IV.7.1.1. Essais sous contraintes : stress test.....	77
IV.7.1.2. Etude en conditions accélérées.....	77
IV.7.1.3. Etude en temps réel.....	78
IV.7.2. Sélection des lots pour l'étude.....	80
IV.7.3. Dispositifs d'emballage	80
IV.7.4. Spécifications.....	80
IV.7.4.1. Les tests universels	81
IV.7.4.2. Les tests spécifiques	82
IV.7.5. Fréquence des essais	83
IV.7.6. Conditions d'entreposage	84
IV.7.6 1. Cas des produits médicamenteux à conserver dans des conditions générales	84
IV.7.6.2. Cas des produits médicamenteux à conserver au réfrigérateur	86
IV.7.6.3. Cas des produits médicamenteux à conserver au congélateur	86
IV.7.6.4. Cas des produits médicamenteux à conserver à des températures inférieures à – 20°C	87
IV.7.6.5. Cas des produits médicamenteux présentés en contenants imperméables.....	87

IV.7.6.6. Cas des produits médicamenteux présentés en contenants semi-perméables.	88
IV.8. Engagement à l'égard des essais de stabilité.	88
IV.9. Évaluation des données de stabilité.	89
IV.10. Recommandations et étiquetage.	90
IV.11. Études de stabilité en cours d'utilisation	90
IV.12. Programme permanent de stabilité	91
IV.13. Variations post-approbation.	91
PARTIE EXPÉRIMENTALE	91
Objectifs du travail	91
Lieux du travail	91
CHAPITRE I : MATERIEL ET MÉTHODES	92
I.1. Matériel	93
I.1.1. Appareillage et principe de la chromatographie liquide haute performance.	94
a. Appareillage.	94
b. Principe de l'HPLC.	96
I.1.2. Substance de référence et Réactifs	97
I.2. Préparation de la suspension orale d'oméprazole à 2 mg/ml.	98
I.2.1. Préparation	98
I.2.2. Conditionnement	99
I.2.3. Etiquetage.	99
I.3. Protocole de l'étude de stabilité.	99
I.3.1. Conditions de conservation	99
I.3.2. Fréquence des tests	100
I.3.3. Paramètres contrôlés	100
I.3.3.1. Paramètres à contrôler selon ICH Q6A :(116).	100
I.3.3.2. Paramètres contrôlés dans cette étude et spécifications	101
I.3.4. Méthodes de contrôle.	101
I.3.4.1. Etude de la stabilité chimique	102
I.3.4.2. Etude de la stabilité physique	105
I.4. Validation de la méthode HPLC pour l'identification et le dosage de l'oméprazole....	105
I.4.1. Définition de la validation.	107
I.4.2. Critères de la validation	107
I.4.2.1. Spécificité	109

I.4.2.2. Linéarité.....	109
I.4.2.3. Exactitude	110
I.4.2.5. Fidélité.....	110
I.4.3. Protocole de validation de la méthode de dosage de l'oméprazole en suspension	112
I.4.3.1. Système suitability	112
I.4.3.2. Spécificité	113
I.4.3.3. Linéarité.....	113
I.4.3.4. Exactitude	115
I.4.3.5. Fidélité.....	115
I.5. Etude de la gastro-résistance in vitro	117
CHAPITRE II : RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS.....	124
II.1. Résultats et interprétations de la validation de la méthode de dosage de l'oméprazole en suspension	118
II.1.1. Spécificité	118
II.1.2. Suitabilité	120
II.1.3. Linéarité.....	121
II.1.4. Exactitude	128
II.1.5. Fidélité	129
II.2. Résultats de l'étude de la stabilité physico-chimiques de la suspension d'oméprazole à 2 mg/ml	131
II.2.1. Résultats des analyses physico-chimiques réalisées sur les suspensions d'oméprazole conservées à $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$	131
II.2.2. Résultats des analyses physico-chimiques réalisées sur les suspensions d'oméprazole conservées à température ambiante	135
II.3. Résultats de la stabilité de la suspension d'oméprazole à 2 mg/ml en milieu acide...	137
CHAPITRE III : DISCUSSION.....	148
III.1. Choix de la forme galén.....	141
ique	141
III.2. Méthode de dosage de l'oméprazole en suspension	142
III.2.1. Choix de la méthode.....	142
III.2.2. Validation de la méthode.....	143
III.3. Etude de la stabilité physico-chimique	143
III.4. Etude de la stabilité en milieu acide	143
CONCLUSION	149

Conclusion.....	145
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	XXII
Résumé.....	XXXI
Abstract	XXXII
ملخص.....	XXXIII

Résumé :

Mots clés : stabilité, oméprazole, HPLC, préparation pédiatrique.

Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale sont couramment utilisées en pharmacie pour leur simple et rapide mode d'administration. La plupart des formes orales sont commercialisées sous forme solide ou sèche, vu leurs avantages en termes de stabilité et de goût. Seulement, elles peuvent être difficiles à avaler pour certains patients âgés souffrant de troubles de la déglutition, ou, dans le cas qui nous intéresse, de jeunes enfants qui ont le plus souvent des difficultés à avaler les formes solides.

C'est le cas de l'oméprazole, un agent anti sécrétoire de la classe des inhibiteurs de la pompe à proton. Ce composé est commercialisé sous forme de comprimés ou de gélules gastro résistants, étant donné qu'il est très instable, en particulier dans les solutions aqueuses acides.

L'objectif de ce travail est de déterminer la stabilité de la suspension orale d'oméprazole à 2 mg/ml sur une période de 45 jours et évaluer la stabilité d'une dose partielle (<20 mg) après une exposition à une solution d'HCl 0,1N pendant 2 heures.

Dans ce travail, la stabilité d'un liquide oral préparé extemporanément a été étudiée afin d'évaluer l'effet de différents facteurs sur la stabilité de l'oméprazole en suspension. Ces facteurs comprenaient la température, la lumière et le pH. Les échantillons ont été prélevés et analysés par chromatographie liquide à haute performance couplé à un détecteur à barrette de diode à une longueur d'onde de détection de 305 nm. La méthode de dosage a été validée conformément aux directives de l'ICH, et s'est avérée exacte, précise, linéaire et spécifique.

D'après les résultats, la suspension d'oméprazole-bicarbonate de sodium à 2 mg/ml préparée à partir de gélules de 20 mg est stable (la teneur en PA) pendant au moins 44 jours à 5 °C et pendant 14 jours seulement à température ambiante. La dose partielle de 13mg n'était pas stable après un traitement par l'HCl 0,1N pendant 2 heures, où elle s'est dégradée jusqu'à un taux de 13,2%.

Abstract

Key words: stability, omeprazol, HPLC, pediatric preparation.

Oral dosage forms are commonly used in pharmacy for their simple and quick administration.

Most oral forms are marketed in solid or dry form, due to their stability and taste. However, they can be difficult to swallow for some elderly patients suffering from dysphagia, or, in this case, for young children who often have difficulty swallowing solid forms.

It's the case of omeprazole, a proton pump inhibitor class, used to treat gastric acid related disorder. This drug is marketed as a gastro-resistant tablet or capsule, as it is very unstable, especially in acidic solutions.

The objective of this work is to determine the stability of omeprazole oral suspension 2 mg/ml over a period of 45 days and to evaluate the stability of a partial dose (<20 mg) after exposure to 0.1N HCl solution for 2 hours.

In this work, the stability of an extemporaneously prepared oral liquid was studied to evaluate the effect of various factors on the stability of omeprazole in suspension. These factors included temperature, light and pH. Samples were collected and analyzed by high performance liquid chromatography coupled to a diode array detector at a detection wavelength of 305 nm. The assay method was validated according to ICH guidelines, and was found to be accurate, precise, linear and specific.

As results, Omeprazole-sodium bicarbonate 2mg/ml suspension prepared from 20mg capsules was stable for at least 44 days at 5°C and stable only for 14 days at room temperature. The 13mg partial dose was not stable after treatment with 0.1N HCl for 2 hours, it degraded to 13.2%.

ملخص

الكلمات المفتاحية الاستقرار , أومبيرازول , محضر للاطفال , سائل فاصل للون عالي الكثافة

تُستخدم الأشكال الصيدلانية المخصصة للاستعمال الفموي بشكل شائع في الصيدليات وذلك لسهولة وسرعة طريقة استخدامها. يتم تسويق معظم الأشكال الفموية في شكل صلب أو جاف، نظرًا لمزاياها من حيث الاستقرار والطعم.

ومع ذلك، قد يكون من الصعب ابتلاعها لدى بعض المرضى المسنين الذين يعانون من اضطرابات البلع، أو في هذه الحالة، الأطفال الصغار الذين غالبًا ما يجدون صعوبة في ابتلاع الأشكال الصلبة.

هذا هو الحال مع أومبيرازول الذي يعتبر عامل مضاد للإفرازات من فئة مثبطات مضخة البروتون؛ يتم تسويق هذا المركب على شكل أقراص أو كبسولات مقاومة لحموضة المعدة، لكونه غير مستقر للغاية، خاصة في المحاليل المائية الحمضية

الهدف من هذا العمل هو تحديد استقرار معلق 2 ملغ/ملل لأومبيرازول على مدى 45 يومًا و تقييم استقرار الجرعة الجزئية (< 20 ملغ) بعد التعرض لمحلول حمض الكلور 0.1 لمدة ساعتان.

في هذا العمل، تمت دراسة استقرار المعلق المحضر بشكل منتظم من أجل تقييم تأثير العوامل المختلفة على استقرار الأومبيرازول في المعلق. و شملت هذه العوامل درجة الحرارة و الضوء و درجة الحموضة.

تم جمع العينات و معايرتها بواسطة كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء مقترنة بكاشف شريط ثنائي بطول موجي للكشف يبلغ 305 نانومتر. و جرى التحقق من صحة طريقة التحديد وفقًا للمبادئ التوجيهية للمؤتمر الدولي الخاص بالتنسيق و تبين أنها دقيقة و خطية ومحددة.

استنادًا إلى النتائج المتحصل عليها؛ 2 ملغ/ملل من محلول أومبيرازول و ب كربونات الصوديوم المحضر من كبسولات 20 ملغ مستقر لمدة 44 يومًا على الأقل عند 5 درجات مئوية و مستقر لمدة 14 يومًا فقط في درجة حرارة الغرفة. لم تكن جرعة 13 ملغم الجزئية مستقرة عند تعريضها لمحلول حمض الكلور، حيث تحللت إلى 13,2%.